ÉCOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1972 — N° 56

Conduction auriculo-ventriculaire et irradiation gamma globale chez le lapin

THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

DUMONTELLE Hubert
né le 26 octobre 1947 à GLANGES (Hte-Vienne)

Jury :

Président M. BESSOU, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. RUCKEBUSCH, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. FLORIO, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1972

ERRATA

Page 35 : lire la formule

$$\text{Moyenne pour A} := \frac{1}{M} A + \left(\frac{M-1}{M}\right)^{1} B \ldots$$

$$\ldots + \left(\frac{M-1}{M}\right)^{2} C + \left(\frac{M-1}{M}\right)^{3} D + \ldots, \text{ etc}$$

Page 37 : 16e ligne

$t + m\,dt \qquad m \qquad x\,mV$

25e ligne

$$t + dt \qquad 1 \qquad \frac{(a1 + a2 + a3 \ldots + an)\,mV}{N}$$

Pour les tableaux 1, 2, 3 et 4, pages 49, 50, 51 et 52 lire page 47 et 48 au lieu de 35 et 36.

Conduction auriculo-ventriculaire et irradiation gamma globale chez le lapin

ÉCOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1972 N° 56

Conduction auriculo-ventriculaire et irradiation gamma globale chez le lapin

THESE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

DEVANT

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

DUMONTELLE Hubert

né le 26 octobre 1947 à GLANGES (Hte-Vienne)

Jury :

Président M. BESSOU, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. RUCKEBUSCH, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. FLORIO, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1972

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. FLORIO
Directeurs Honoraires .. MM. PONS
DARRASPEN

Professeur Honoraire: M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie :
Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Maître-Assistant ..... Mme BURGAT-SACAZE
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales :
Professeur titulaire ..... M. RICO
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux Domestiques :
Professeur titulaire ..... M. PAVAUX
Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique :
Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Maître de Conférences, non Chef de Service, M. FARGEAS
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique :
Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE

Professeur sans chaire ..... M. CABANIE
Maître-Assistant ..... M. MAGNOL
Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale :
Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître-Assistant ..... M. EECKHOUTTE
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires :
Professeur titulaire ..... M. BRIZARD
Maître-Assistant Agrégé .. M. DORCHIES
Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores :
Professeur titulaire ..... M. FLORIO
Prof. sans Chaire ..... M. LESCURE
Maître-Assistant ..... M. GUELFI
Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour :
Professeur titulaire ..... M. TOURNUT

Professeur sans chaire ..... M. ESPINASSE
Maître-Assistant ..... M. BEZILLE
Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale :
Professeur titulaire ..... M. CAZIEUX
Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Technique chirurgicale - Pathologie chirurgicale
Podologie - Clinique

Chaire de Pathologie de la Reproduction :
Professeur titulaire ..... M. BERTHELON

Professeur sans chaire ..... M. ROYAL
Sémiologie et propédeutique
Pathologie de la Reproduction
Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire :
Professeur titulaire ..... M. SAURAT
Maître-Assistant Agrégé .... M. CHANTAL
Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie Générale - Microbiologie - Immunologie :
Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
Maître-Assistant ..... M. MEIGNIER
Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale :
Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Maître-Assistant ..... M. DARRE
Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène Générale
Zootechnie - Elevage - Economie Générale et des productions animales

Chaire d'Alimentation :
Professeur titulaire ..... M. FALIU
Maître de conférences, non chef de service, M. GRIESS
Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses ..... M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses ..... M. ARMENGAUD
Energétique ..... M. LABOUCHE
Initiation à l'informatique biomédicale ..... M. FERNET
Agronomie ..... M. COMBRET
Métabolismes ..... M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (***Délibération de la Faculté, en date du*** 10 *mai* 1891 *et du Conseil de l'Ecole, en date du* 13 *juin* 1924)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MA FEMME

A MES PARENTS ET GRANDS-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A TOUS NOS MAITRES

DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RUCKEBUSCH

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a guidé tout au long de ce travail.

Avec notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Qui a bien voulu nous accepter dans son Service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

A M. LE MÉDECIN DE PREMIÈRE CLASSE COURT

Sans qui l'élaboration de ce travail n'aurait pas été possible.

Hommages respectueux.

A M. LE VÉTÉRINAIRE BIOLOGISTE COMMANDANT DUFOUR

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Avec notre respectueuse reconnaissance.

SOMMAIRE

Avant-propos.

I. Données bibliographiques.

A. *La conduction auriculo-ventriculaire chez le lapin.*

1) Anatomie des voies de conduction.

2) Données microscopiques.

3) Données physiologiques.

a) A l'échelon membranaire.

b) A l'échelle du myocarde.

c) Facteurs de variation.

B. *Effets d'une irradiation sur le cœur.*

1) Conséquences anatomiques et histologiques.

2) Modifications électrolytiques.

3) Phénomènes électriques.

4) Déterminisme.

II. Analyse des durées électrocardiographiques.

A. *Méthode d'analyse utilisée.*

1) Eléments du choix de la méthode.

2) Traitement de l'information.

B. *Expérimentation personnelle.*

1) Préparation des animaux.

2) Conduite de l'expérimentation.

C. *Résultats.*

1) Variations de la fréquence cardiaque.

2) La durée de PR.

III. Interprétation des résultats.

A. *Discussion des résultats.*

1) Variations de la fréquence cardiaque.

2) Augmentation de la durée de conduction auriculo-ventriculaire.

3) Précision de la méthode employée.

B. *Perspectives.*

1) Augmentation de la durée de conduction auriculo-ventriculaire.

2) Technique d'analyse.

Conclusion.

Bibliographie.

AVANT-PROPOS

Le présent travail s'inscrit dans le cadre d'études sur les effets physiologiques de l'irradiation (Commissariat à l'Energie Atomique, Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses (92), Département de la Protection, Laboratoire des effets fonctionnels). Il a été effectué en collaboration avec le Centre de Recherches du Service de Santé des Armées (Médecin de Première classe : Dr Court) et l'équipe de Vétérinaires-biologistes de la Direction Technique de l'Armement Terrestre (Vétérinaire-biologiste Commandant : Dr Dufour), que nous remercions du bon accueil réservé et des conseils prodigués.

Les modifications des activités électroencéphalographiques constatées après irradiation globale du lapin conduisent à étudier le rôle de la circulation du sang dans leur apparition. Notre contribution au travail de cette équipe a conduit au problème de l'existence et de la nature des modifications des durées électrocardiographiques (ECG) liées à l'irradiation. Les seules modifications constatées, un allongement de l'intervalle PR et une tachycardie, feront l'objet de ce travail.

L'approche de la conduction auriculo-ventriculaire chez le lapin, animal déjà retenu pour l'étude des troubles électroencéphalographiques, se heurte aux difficultés suivantes :

— d'une part, la mastication permanente qui assure l'usure continue des incisives ajoute au tracé ECG des potentiels myoélectriques parasites. Ce fait, joint à la

durée particulièrement courte de la conduction auriculo-ventriculaire dans cette espèce, nous a conduits à utiliser une méthode d'analyse permettant de s'affranchir dans une certaine mesure de ces potentiels;

— d'autre part, la fréquence cardiaque du lapin (210 battements par minute, en moyenne) atteint après irradiation des valeurs voisines de 350 par mn. L'onde P se trouve ainsi en partie masquée par l'onde T de la systole précédente et il n'est pas possible de mesurer l'intervalle PR (ou PQ), c'est-à-dire la durée entre le début de l'onde P et le complexe ventriculaire, comme il est classique de le faire.

Au demeurant, comme l'onde P ne varie pas, du point de vue de sa forme, avec l'irradiation et que le complexe ventriculaire, dans la dérivation utilisée, est toujours de la forme RS ou Rs, il nous semble permis, en mesurant la durée séparant le sommet de l'onde P du sommet de l'onde R, de donner une image de la conduction auriculo-ventriculaire.

Après avoir présenté un aperçu des données de la littérature relatives à la conduction auriculo-ventriculaire chez le lapin et situé les effets d'une irradiation sur le cœur, nous envisagerons les méthodes possibles d'analyse des durées ECG, décrirons notre expérimentation personnelle et les résultats obtenus. Leur discussion fera l'objet d'un chapitre spécial.

I. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

A. La conduction auriculo-ventriculaire chez le lapin

Le cœur est un organe doué d'une grande autonomie. Il possède en lui-même les éléments nécessaires à son fonctionnement. Cet automatisme est lié à la présence de fibres particulières : le tissu nodal, dont la fonction est à la fois d'émettre des influx excitateurs à intervalles réguliers et de régler la conduction de ces influx de manière à permettre le synchronisme des contractions des cavités homologues du cœur et l'existence du délai auriculo-ventriculaire.

A l'état normal, une région spécialisée de l'oreillette, le nœud sino-auriculaire (nœud sinusal ou nœud de Keith et Flack) émet à intervalles réguliers des influx excitateurs. Ceux-ci, après avoir traversé les oreillettes en les activant, atteignent le nœud auriculo-ventriculaire (nœud de Tawara ou Aschoff-Tawara). L'influx chemine ensuite dans le faisceau de His, qui, se séparant en deux branches, va conduire l'excitation aux deux ventricules par l'intermédiaire du réseau de Purkinge.

1) *Anatomie des voies de conduction*

Le nœud sinusal du lapin est situé sur une ligne joignant l'orifice de la veine cave supérieure droite et la veine cave inférieure, juste sous l'épicarde, près de la jonction de la « crista terminalis » et du « sinus inter-

cavarum » (Collet, 1949; Heyraud, 1950; Paes de Carvalho, 1959; James, 1967).

Le nœud sinusal du lapin n'est pas centré sur une artère, comme c'est le cas chez l'homme et le chien par exemple. Seuls des vaisseaux à rôle nourricier le traversent (James, 1967). Or, les expériences conduites chez le chien par James et Nadeau (1963) et Hashimoto et al. (1967), montrent sans ambiguïté que les pulsations de cette artère traversant le nœud auriculo-ventriculaire interviennent pour régulariser la fréquence cardiaque par un mécanisme de rétroaction. Il en résulte que la régulation chez le lapin doit être moins élaborée que chez le chien ou l'homme; du reste, l'instabilité de la fréquence cardiaque chez le lapin est un fait notoire (Ruckebusch et Bellangeon, 1963; Jacotot, 1965).

Le lapin ayant une veine cave supérieure gauche, l'orifice du sinus coronaire est agrandi, d'où un déplacement du *nœud de Tawara* et du faisceau de His vers l'avant, vers la base de l'aorte. Le nœud auriculo-ventriculaire est donc situé sous l'endocarde auriculaire antérieur droit, sous l'insertion septale de la valvule tricuspide. Or, Patten (1956), étudiant l'embryogénèse du nœud de Tawara chez le lapin, remarque que celle-ci présente un caractère immature par rapport à celui des autres espèces. Les conséquences électrophysiologiques de cette particularité sont incertaines, mais ce fait ne doit pas être méconnu lorsque l'on étudie les effets de l'irradiation sur la conduction auriculo-ventriculaire.

Les communications internodales : de récentes études ont remis en cause l'opinion selon laquelle le nœud de Keith et Flack est isolé dans l'oreillette droite et n'est relié au myocarde auriculaire que par de courtes extensions. James (1967) montre l'existence de trois voies de conduction dans l'oreillette droite du lapin : une postérieure, une moyenne et l'antérieure ou faisceau de Bachmann.

Le faisceau de His ou faisceau auriculo-ventriculaire, issu du bord antérieur et inférieur du nœud auriculo-ventriculaire, chemine dans le septum interventriculaire où il se divise en une branche gauche et une branche droite. Il se prolonge ensuite par *le réseau de Purkinge.*

En résumé, dans le cœur du lapin, bien que le système de conduction soit organisé suivant un schéma général identique à celui des autres mammifères, il existe des particularités concernant l'organisation interne, les rapports topographiques dans le cœur et la vascularisation du nœud auriculo-ventriculaire.

2) *Données microscopiques*

L'ensemble du tissu nodal se différencie du myocarde voisin par sa relative pauvreté en myofibrilles, disposées de façon désordonnée et groupées à la périphérie de la cellule. La présence de noyaux volumineux, bosselés, nucléolés et pauvres en chromatine est également caractéristique de ce tissu.

Les cellules des nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire sont de petite dimension et pauvres en jonctions cellulaires spécialisées (nexus). Au contraire, celles du tissu de conduction sont d'un diamètre important, tubulaires, peu ramifiées et riches en nexus, ce qui laisse déjà prévoir la lenteur de la conduction dans les nœuds opposée à la rapidité que l'on rencontre dans les communications internodales, le faisceau de His et le réseau de Purkinge.

3) *Données physiologiques*

La contractilité du tissu nodal semble sans incidence pratique en raison de la pauvreté en myofibrilles des cellules le constituant et du faible volume du tissu de conduction.

L'excitabilité ne présente pas de particularité. Comme

toute cellule vivante, la cellule nodale est polarisée, et, à la suite de certains stimuli, elle répond par une dépolarisation à laquelle correspond un accident électrique : le potentiel d'action.

L'automatisme : les cellules nodales sont le siège d'une dépolarisation diastolique lente qui amène le potentiel membranaire à un seuil, à partir duquel va naître spontanément un potentiel d'action. Cette propriété est commune à toutes les cellules du tissu nodal et n'existe jamais au niveau du myocarde banal, à l'état physiologique tout du moins. Cette dépolarisation diastolique est plus ou moins rapide dans les différentes parties du tissu de conduction. Schématiquement, la pente de dépolarisation diminue progressivement lorsque l'on s'éloigne du nœud sino-auriculaire vers le réseau de Purkinge. Le nœud sino-auriculaire mérite ainsi son nom « d'entraîneur » ou de « pace maker ». En effet, se dépolarisant le plus rapidement, il atteint son seuil le premier et impose ainsi sa fréquence à l'ensemble du cœur. Les autres sites du tissu nodal ont cependant la faculté potentielle d'imposer leur fréquence propre. Enfin, l'automatisme latent de tout le tissu nodal aboutit à une dépolarisation diastolique de ses cellules, condition qui va modifier profondément la conduction.

La conductibilité sera envisagée à l'échelon membranaire, à l'échelle du cœur entier, et en fonction des différents facteurs susceptibles de la faire varier.

a) *A l'échelon membranaire.*

Un potentiel d'action naît en un point. Entre ce lieu, dépolarisé, et les zones voisines, encore polarisées, se crée un courant local qui va les dépolariser, donnant ainsi naissance à d'autres potentiels d'action. Ce phénomène, se répétant de proche en proche, réalise la conduction de l'excitation.

Soit un potentiel d'action qui se présente pour dépo-

lariser une zone membranaire voisine. Si cette zone est partiellement dépolarisée, la vitesse d'ascension du spike est réduite, le maximum de dépolarisation est atteint plus tard, et ainsi, la conduction va être ralentie. Cette condition se réalise surtout dans deux cas :

— d'une part, lors des tachycardies sinusales, où la rapidité du cycle ne laisse pas aux pompes membranaires le temps de repolariser les surfaces cellulaires;

— d'autre part, lors des bradycardies intenses (bradycardies sinusales et repos compensateur suivant une extra-systole) en raison de la dépolarisation spontanée qui existe au sein des cellules nodales.

Il faut de plus garder à l'esprit que ce phénomène n'est pas localisé à un potentiel d'action, bien au contraire. Ces influx, nés de cellules partiellement dépolarisées, vont être d'intensité inférieure à la normale, donc se comporter comme de mauvais stimuli pour les cellules voisines. C'est le concept de conduction décrémentielle, qui correspond à une propagation sans cesse ralentie et parfois interrompue, bien que les cellules en aval soient parfaitement excitables.

b) *A l'échelle du myocarde.*

La conduction des influx, qui montre une vitesse d'environ 8 m/s pour les fibres musculaires squelettiques, est très variable au niveau du cœur. On sait qu'elle représente environ 2 m/s pour les fibres myocardiques non spécialisées.

Excitation des oreillettes.

L'excitation prend naissance dans le nœud de Keith et Flack, siège du plus grand automatisme, dans les conditions physiologiques. Pour Puech (1956) et Paes de Carvalho (1959), cette excitation se répand d'abord dans le nœud (à la vitesse de 0,5 m/s) puis plus rapidement dans les oreillettes (1 m/s), suivant un front de

propagation elliptique. L'excitation progresse ainsi régulièrement et atteint pratiquement chaque point du myocarde auriculaire en un temps directement proportionnel à son éloignement du nœud sino-auriculaire. L'oreillette gauche est donc activée avec un léger retard sur l'oreillette droite, retard négligeable par rapport à la durée de la contraction. Nelson et al. (1964) ont cependant décrit des ondes P bifides chez le lapin.

Du point de vue physiologique, certains auteurs sont arrivés à des conclusions identiques à celles émises par James (1967) sur le plan anatomique, à savoir l'existence d'un système de conduction spécialisé dans les oreillettes. En effet, la ligature du faisceau de Bachmann, par exemple, a comme conséquence systématique un retard d'activation de l'oreillette gauche et un léger allongement de l'espace PR. Chez le lapin, il faut citer les travaux de Paes de Carvalho et al. (1959), et de Sano et Yamagishi (1965), qui tous affirment l'existence de voies de conduction préférentielles dans le myocarde auriculaire de cette espèce.

Si l'excitation du nœud de Keith et Flack est trop faible pour être perçue de l'extérieur de l'animal, l'activation des oreillettes fournit l'accident P de l'électrocardiogramme. Chez le lapin, cette onde P a une durée moyenne de 30 à 34 ms et est séparée du complexe ventriculaire par un intervalle de temps de 36 à 40 ms (Szabuniewicz et al., 1971; Nelson et al., 1964) durant lequel aucun potentiel n'est enregistré. Il existe donc un retard que l'on nomme le délai auriculo-ventriculaire.

Le délai auriculo-ventriculaire.

Il est nécessaire pour expliquer ce délai que l'influx traverse une zone où il s'arrête, ou tout au moins chemine très lentement. Paes de Carvalho et al. (1959) parlent de « région nodale auriculo-ventriculaire fonctionnelle », cette zone n'ayant aucune base anatomique. Des mesures

précises effectuées par HOFFMANN et al. (1959) montrent que chez le lapin, la vitesse de conduction de l'influx, qui est de 0,5 à 0,8 m/s dans les oreillettes, tombe à 0,005 m/s dans la marge auriculaire du nœud auriculo-ventriculaire. On voit donc que l'influx se propage lentement. Nous n'avons aucune preuve qu'il s'arrête pendant une transmission chimique ou synaptique, par exemple. SCHER et al. (1959), dans une étude portant sur le cœur du chien, insistent même sur le fait que la conduction électrique est continue et ne met pas en jeu de mécanismes fondamentalement différents de ceux intervenant dans d'autres régions du myocarde. Le terme de délai, impliquant une période d'arrêt, est donc impropre, mais continuera à être employé pour des raisons de commodité.

La cartographie du nœud de Tawara et des voies de conduction établies au moyen de micro-électrodes, les confrontations histologiques ont montré que la plus grande partie de ce délai de conduction se produisait au sein des cellules situées autour de la partie auriculaire du nœud de Tawara, et dans la moitié supérieure ou le tiers moyen du nœud lui-même: HOFFMANN et al., 1959; SCHER et al., 1959; PAES DE CARVALHO, 1960.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer le retard de conduction pris dans la zone jonctionnelle auriculo-ventriculaire. Du point de vue anatomique, les cellules de cette zone sont de petite taille et ceci pourrait être une cause de la faible vitesse de propagation. PRUITT et ESSEX (1960) trouvent une autre explication possible dans l'orientation désordonnée des fibres nodales, pouvant entraîner l'annulation de certains potentiels. KANNO (1970) considère la structure hétérogène du système de conduction auriculo-ventriculaire comme un facteur pouvant expliquer en partie ce délai. Pour IRISAWA et al. (1965), les différences histologiques et physiologiques séparant les cellules de la zone jonctionnelle nodale des cellules myocardiques en seraient responsables.

La conduction décrémentielle, particulièrement accentuée au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, réalise un coefficient de propagation de l'excitation si faible que ce nœud représente la zone fragile par excellence de la conduction. Œdème, dégénérescence, inflammation, désordres métaboliques, modifications de la fréquence cardiaque se présentent comme autant de facteurs entraînant rapidement un ralentissement ou un arrêt de la conduction à ce niveau.

Conduction dans le faisceau de His et le réseau de Purkinge.

Sortie du nœud de Tawara, l'onde d'excitation s'accélère, parcourt le faisceau de His (1 à 1,5 m/s), emprunte ses deux branches puis gagne les cellules ventriculaires du réseau de Purkinge (2 m/s).

L'onde d'excitation, au contact des cellules contractiles, permet aux ions calcium de franchir la membrane. Ces ions, directement ou après relais au niveau des vésicules du réticulum endoplasmique, migrent au niveau des myofibrilles où ils initient la contraction. L'activation des cellules ventriculaires correspond à l'onde QRS de l'électrocardiogramme.

En résumé, nous pouvons dire que l'intervalle PR, rapporté classiquement à la durée de conduction auriculo-ventriculaire, se subdivise en une onde P, témoin de l'activation auriculaire, et en un espace PR iso-électrique. Ce délai auriculo-ventriculaire est dû en presque totalité au ralentissement que subit l'influx excitateur dans la marge auriculaire du nœud de Tawara.

De nombreuses questions restent cependant sans réponse définitive. On ne sait expliquer clairement le pourquoi du délai auriculo-ventriculaire, et on ne sait pour quelles raisons l'influx se propage préférentiellement par le tissu nodal plutôt que par la voie musculaire paradoxalement plus rapide.

c) *Facteurs de variation.*

De nombreux facteurs peuvent influencer la conduction auriculo-ventriculaire. La fréquence cardiaque, des facteurs nerveux, des troubles électrolytiques et différents états pathologiques peuvent intervenir pour faire varier la rapidité de conduction des influx à l'intérieur du tissu nodal.

Fréquence cardiaque.

L'augmentation spontanée de la fréquence cardiaque, ou induite par des agents sympathico-mimétiques et vagolytiques, est associée à une diminution de l'intervalle PR (Lepeschkin, 1951). Plus la fréquence cardiaque est élevée, plus la conduction est rapide. Inversement, une durée de conduction auriculo-ventriculaire augmentée correspond à une bradycardie. Cependant, une tachycardie sinusale intense, qui ne laisse pas aux pompes membranaires le temps de recharger les surfaces cellulaires, correspond également à une augmentation de la durée de conduction auriculo-ventriculaire.

Facteurs nerveux.

Le cœur reçoit son innervation extrinsèque du système nerveux autonome. Du point de vue anatomique, alors que les fibres ortho-sympathiques se répartissent uniformément dans le cœur, le vague droit innerve de préférence le nœud sino-auriculaire, pendant que le vague gauche se répartit surtout au niveau du nœud auriculo-ventriculaire. Dès 1911, Rothberger et Wintenberg démontrent que la stimulation du sympathique droit a un effet primordial sur le nœud sino-auriculaire (augmentation de la fréquence cardiaque) ; alors que la stimulation du sympathique gauche influe surtout sur le nœud auriculo-ventriculaire (diminution de la durée de l'intervalle PR).

Hamlin et Smith (1968) ont étudié l'influence de l'excitation des troncs vago-sympathiques droit et gauche

sur la conduction des influx dans le tissu nodal et sur la fréquence cardiaque. Du point de vue fréquence, la stimulation des vagues gauche ou droit donne les mêmes résultats, mais l'accélération cardiaque obtenue après section du vague droit est plus importante que celle obtenue par section du vague gauche. La stimulation des deux vagues diminue la fréquence cardiaque et augmente la durée de conduction auriculo-ventriculaire. La stimulation du vague gauche seul produit des blocs auriculo-ventriculaires et cela pas obligatoirement quand l'intervalle PR est le plus grand. HAMLIN et SMITH (1968) concluent en proposant l'existence de deux zones physiologiquement différentes dans le nœud auriculo-ventriculaire :

— l'une qui détermine si l'influx passe ou non, surtout sous la dépendance du vague gauche;

— l'autre qui détermine la vitesse de conduction, placée sous l'influence des deux vagues.

Ces divisions sont bien sûr schématiques. Il suffit pour s'en convaincre de considérer les travaux de LEVY et al. (1970), qui étudient l'effet d'une stimulation vagale unique sur le cœur du chien. Pour cet auteur, si l'effet caractéristique d'une stimulation vagale répétée sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire est dépresseur, l'effet d'une stimulation unique est plus nuancé. La réponse, du point de vue fréquence, peut être positive, négative, biphasique ou polyphasique. Une seule stimulation, au contraire d'une stimulation répétée, ne produit aucun effet sur la durée de la conduction auriculo-ventriculaire. L'auteur explique ces réponses paradoxales en supposant avec RANDAL et al. (1967) que des fibres orthosympathiques existent dans les troncs vago-sympathiques du chien.

Les troubles électrolytiques.

La conductibilité, à l'intérieur du tissu nodal, peut être

altérée par divers troubles électrolytiques au niveau du sang (Altman et Dittmer, 1971; Feigenbaum et al., 1965; Friedberg, 1969; Paes de Carvalho et Langan, 1963; Ponce Zumino et al., 1970; Watanabe et Dreifus, 1967). C'est ainsi que la baisse du potassium et l'alcalose favorisent la conduction, alors que l'élévation du potassium, du magnésium, du calcium, l'acidose et la baisse du sodium la ralentissent. L'anoxie déprime aussi la conduction auriculo-ventriculaire et voit ses effets renforcés par l'hyponatrémie (Ponce Zumino et al., 1970).

Divers états pathologiques.

Expérimentalement, on peut reproduire un bloc auriculo-ventriculaire en coupant, en liant, en clampant ou en lésant de quelque façon que ce soit le faisceau de His. On comprend donc qu'une multitude d'états pathologiques puissent être incriminés dans la genèse d'un bloc. Les cardiopathies chroniques (rétrécissement aortique, cardiopathies valvulaires, certaines cardiopathies congénitales, tumeurs du cœur), certains traumatismes cardiaques, l'infarctus du myocarde, le rhumatisme articulaire aigu, les extrasystoles auriculaires et même la plupart des infections générales sont ainsi citées. Ces blocs peuvent admettre comme étiologie l'anoxie au niveau du tissu de conduction, la compression de ce dernier, une origine vagale ou encore toxique.

De toutes manières et en conclusion, la lésion, à l'échelle cellulaire, quelle qu'en soit la cause, se traduit par un stigmate unique : la dépolarisation diastolique partielle, elle-même responsable d'une augmentation de l'automatisme, mais surtout d'une diminution de la conduction.

B. Effets d'une irradiation sur le cœur

A l'heure actuelle, avec l'avènement de la radiothérapie à hautes doses et des techniques rotationnelles, des doses

de plus en plus importantes de rayonnement sont délivrées pour le traitement des tumeurs mammaires et intra-thoraciques. Cela pose le problème de la radiosensibilité du cœur et suscite donc de nombreux travaux. Pourtant, en dépit de cette littérature abondante, la question est loin d'être éclaircie et peu d'avis concordent. Cela tient certainement à la multiplicité des conditions expérimentales. L'espèce utilisée (homme, chien, lapin, rat), le rayonnement employé (X, gamma, neutrons), la dose délivrée, la partie du corps exposée au rayonnement (irradiation totale, céphalique, thoracique, précordiale) sont autant de facteurs qui, diversement combinés selon les auteurs, expliquent la variété des conclusions émises.

Pourtant, deux grandes lignes se dégagent :

— d'une part, des auteurs s'intéressent aux dommages que pourrait éventuellement subir le cœur lors d'une irradiation thérapeutique de la poitrine, dans laquelle toutes les précautions sont prises afin que la tumeur reçoive le maximum de rayonnement et que les tissus voisins, en particulier le myocarde, soient le moins possible touchés;

— d'autre part, des auteurs utilisent des irradiations totales, céphaliques ou thoraciques, mais sans prendre de précautions particulières visant à protéger le cœur.

Ellinger (1957), Vaeth et al. (1961), Jones et Wedgwood (1960), Biran et al. (1969) s'accordent à penser que la radiosensibilité spécifique du cœur est faible et que son irradiation, lors du traitement d'une tumeur voisine, n'a jamais limité le dosage permissible. Cependant, ils admettent que des doses élevées peuvent léser le cœur, comme tout autre organe, rejoignant en cela l'opinion que Desjardins avait formulée dès 1932.

Cependant, une publication de Cohn et al. (1967), relative à des séquelles cardiaques observées chez vingt et un patients traités pour des tumeurs malignes intra-

thoraciques, infirme l'opinion communément admise de la résistance du myocarde. Ces auteurs ont constaté un abaissement du voltage du complexe ventriculaire, un abaissement et une inversion de l'onde T, et une élévation du segment ST du point de vue électrocardiographique, des affections chroniques du péricarde avec fibrose myocardique chez onze patients du point de vue anatomique. Cela pour les doses non excessives de 4 700 rads au maximum au niveau du cœur en cinquante jours. Malheureusement, l'auteur ne précise pas sur combien de cas traités il a pu observer ces réactions. On ne peut donc pas connaître la fréquence d'une telle découverte.

Ayant éliminé ce cas très particulier d'une incidence cardiaque de la radiothérapie, nous pouvons maintenant passer en revue la littérature qui se rapporte aux conséquences d'irradiations totale ou locale, n'utilisant aucune précaution particulière visant à protéger le cœur.

1) *Conséquences anatomiques et histologiques*

Caster et al. (1957) exposent des rats à une irradiation totale de rayons X, à la dose de 700 rads, et ne notent pas de variation histologique. Cependant, la plupart des auteurs décrivent des lésions et il est intéressant de remarquer qu'elles ne dépendent que très peu de l'espèce envisagée, du rayonnement choisi, de la dose délivrée et de la région irradiée. Les variations les plus couramment rencontrées sont des lésions de péricardite chronique (Phillips et al., 1964; Cohn et al., 1967; Fajardo et al., 1968; Stewart et al., 1968), de congestion et d'hémorragie (De Vicentis et al., 1963; Phillips et al., 1964; Allen et Carstens, 1968), de nécrose (Allen et Carstens, 1968; Bespalova, 1969). Fajardo et al. (1968), qui publient des résultats concernant l'homme et le lapin, décrivent dans les deux cas des lésions de péricardite avec fibrose extensive du tissu interstitiel myocardique. Ils affirment que les altérations endocardiques ou vasculaires sont beaucoup plus rares. Au

contraire, PHILLIPS et al. (1964) font jouer aux altérations vasculaires un rôle important puisqu'ils signalent la fréquence des lésions d'infarcissement. ALLEN et CARSTENS (1968), BESPALOVA (1969), concluent que les lésions macroscopiques et microscopiques qu'ils observent sont de nature non spécifique et de toute évidence associées au développement d'une hypoxie myocardique plutôt qu'à un effet direct des radiations sur le cœur.

2) *Modifications électrolytiques*

MOVSESYAN et SARUKANOV (1968) irradient des lapins à l'aide d'une dose létale de rayons X et constatent une baisse du sodium plasmatique. WENDE et al. (1969), qui soumettent des rats à un très fort dosage de rayons gamma, remarquent, après exposition, une concentration plasmatique en potassium nettement supérieure à la moyenne (7,1 mEq/l). Ces deux découvertes sont compatibles avec un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

3) *Phénomènes électriques*

Les variations électrocardiographiques qui surviennent après irradiation intéressent la fréquence cardiaque, le rythme, les différentes amplitudes de l'ECG et la conduction de l'excitation.

La majorité des auteurs, dont POLKOVNIKOVA (1961), VOKROUHLICKY et JURKOVIC (1966 a), WENDE et al. (1969), DUFOUR et al. (1971), remarquent une augmentation de la fréquence cardiaque après irradiation. Certes, WENDE et al. (1969) observent au contraire une bradycardie progressive, mais après des doses de 80 000 Roentgen !

Du point de vue du rythme, la plupart des auteurs ont observé la conservation du rythme sinusal. POLKOVNIKOVA (1961), VOKROUHLICKY et JURKOVIC (1966 a),

Wende et al. (1969), ont cependant noté l'apparition d'extrasystoles ventriculaires après irradiation.

L'irradiation semble également toucher les différentes amplitudes électrocardiographiques. Barbaccia et al. (1962), De Vicentis et al. (1963), Cohn et al. (1967), De Serio et al. (1967), Saitanov (1969) ont remarqué une diminution d'amplitude du complexe ventriculaire. Barbaccia et al. (1962), Inada et Yoshimi (1965), Cohn et al. (1967), De Serio et al. (1967) ont observé l'aplatissement ou l'inversion de l'onde T. Ces deux derniers auteurs ont également noté une surélévation du segment ST.

Du point de vue durées électrocardiographiques, Crozdov (1961), Barbaccia et al. (1962), Takaoka (1969), notent un allongement de l'intervalle QT. Polkovnikova (1961), Cohn et al. (1967), Saitanov (1969), Wende et al. (1969) soulignent la fréquence de blocs intraventriculaires.

Après l'énoncé de ces nombreux travaux, il est curieux de remarquer que peu d'auteurs signalent l'existence de variations de la conduction auriculo-ventriculaire. Caster et al. (1957), qui soumettent des rats à une irradiation totale de rayons X (à une dose de 700 rads), notent une augmentation de l'intervalle PR significative à 95 % au sixième jour. Cependant, ils constatent également une bradycardie et ne font pas d'étude statistique en fonction de la fréquence cardiaque. Wende et al. (1969), qui irradient la zone précordiale de rats à l'aide de rayons gamma, notent après 40 000 Roentgen un raccourcissement de la durée relative de l'intervalle PR, et après 80 000 Roentgen une bradycardie progressive associée à une prolongation de la durée relative de l'intervalle PR.

4) *Déterminisme*

Allen et Carstens (1968), Bespalova (1969) consi-

dèrent que les troubles cardiaques observés sont dus à l'hypoxie consécutive à l'irradiation plus qu'à un effet direct sur le cœur. Dans le même ordre d'idées, Gordon et al. (1924), Warren (1942), Moss et al. (1963) affirment que la réponse du tissu cardiaque à l'irradiation est identique à celle produite par des processus de nécrose ou d'infarcissement classiques. Pour ces auteurs, la réponse du tissu myocardique à l'irradiation serait donc de nature non spécifique.

En 1962, Smirnova constate une variation de l'excitabilité des zones hypothalamiques qui correspondent à la régulation du rythme cardiaque peu de temps après la fin de l'irradiation. Inada et Yoshimi (1965) réalisent des irradiations céphaliques à l'aide de rayons X (200 à 1 500 rads) et constatent des lésions histologiques (éclatement des granules de Nissle, pycnose des noyaux) au niveau de l'hypothalamus. Ces auteurs concluent que les modifications observées du point de vue cardiaque qui peuvent être rapportées à l'irradiation sont dues à des lésions centrales. Appuyant cette hypothèse, Vokrouhlicky et al. (1966), Jurkovic et Vokrouhlicky (1968), Martinkova et al. (1970) affirment que le rôle du système nerveux est important car de nombreux effets produits par l'irradiation du cœur sont retrouvés après l'irradiation de la tête. Ces mêmes auteurs (Jurkovic et al., 1962; Jurkovic et Vokrouhlicky, 1963, 1964 a, 1964 b; Martinkova, 1967; Martinkova et al., 1970) remarquent un changement de réactivité du cœur à l'action du système nerveux autonome. Varagic et al. (1965 et 1967) constatent que la quantité de catécholamines présentes dans le cœur diminue après irradiation.

En résumé, l'action d'irradiation sur le cœur peut provenir soit de causes locales (infarcissement, nécrose, ischémie), soit de causes générales faisant intervenir des métabolites toxiques ou des variations du système nerveux (variations dans l'amplitude de son action ou dans la réactivité du cœur).

II. ANALYSE
DES DURÉES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

A. Méthode d'analyse utilisée

1) *Eléments du choix de la méthode*

L'électrocardiogramme est le résultat de l'enregistrement de la superposition des forces électromotrices qui ont leur origine pendant le processus d'activation des fibres musculaires du cœur.

Depuis les travaux de Waller (1889), qui constate l'existence de signaux électriques concomitants des révolutions cardiaques, l'électrocardiographie du point de vue technique d'enregistrement a fait des progrès considérables. En fait, l'électrocardiographie moderne débute avec Einthoven (1903), à la suite de l'utilisation du galvanomètre à cordes capable de recueillir de faibles voltages de courte durée. Les électrocardiographes modernes restent tous bâtis suivant le principe de l'appareil à cordes, mais les courants issus du cœur sont amplifiés plusieurs milliers de fois, puis soumis à des galvanomètres moins sensibles mais moins encombrants. Ces appareils utilisent pour l'inscription du tracé une plume (dont le frottement sur le papier nuit à la précision de l'enregistrement), des dispositifs à jet d'encre ou à papier thermosensible. Dans ces trois derniers cas, il faudra de toutes manières compter avec l'inertie des galvanomètres qui auront tendance à minimiser les inflexions rapides.

Aussi un procédé apportant plus de précision consiste

à remplacer le galvanomètre par un tube à rayons cathodiques, le tracé s'inscrivant sur un écran fluorescent et pouvant être capté par un appareil photographique ou une caméra spéciale. Une autre méthode permet l'obtention d'une précision supérieure. Elle a été préconisée par Nelson et al. (1964). Ces auteurs réalisent des ECG chez le lapin à l'aide d'un enregistreur magnétique à fréquence porteuse. L'information est ensuite soumise à une vitesse de déroulement trente-deux fois moindre à un enregistreur potentiométrique. Les galvanomètres qui actionnent le dispositif d'enregistrement se déplacent ainsi trente-deux fois moins vite et leur inertie joue un rôle bien moindre dans l'imprécision du tracé.

Mais ces perfectionnements ne permettent en aucune façon de s'affranchir du bruit, c'est-à-dire des potentiels indésirables dus aux mouvements des électrodes, aux variations d'impédance entre le capteur et la peau, aux signaux myoélectriques et d'origine respiratoire, aux circuits électriques (courant d'induction 50 Hz, bruit de fond des amplificateurs, etc.). Ce constat de carence a ouvert la voie aux méthodes mathématiques d'analyse des données.

Le besoin d'une amélioration du rapport signal sur bruit est commun à de nombreuses branches de la recherche scientifique, ce qui explique les efforts entrepris en ce domaine. Pour la plupart, ces techniques peuvent être divisées en trois classes :

— les techniques d'autocorrélation,

— les techniques de filtrage,

— les techniques de traitement statistique des mesures.

Les techniques d'autocorrélation consistent à effectuer le produit de la fonction au temps T par la même fonction décalée d'un incrément de temps. Elles sont très employées en électroencéphalographie, mais peu en électrocardiographie (Favret et Caputo, 1966).

Les techniques de filtrage peuvent, dans une certaine mesure, atténuer les potentiels indésirables. Dans le cas où ces derniers sont importants, on se trouve cependant soumis à l'alternative suivante : laisser subsister une quantité importante de bruit ou déformer le tracé électrocardiographique.

Les techniques de traitement statistique des mesures (coherent time averaging technics des anglo-saxons) sont les plus utilisées pour l'extraction des signaux électriques issus du cœur. Ce procédé, décrit pour la première fois par Dawson (1951), consiste en l'arrangement additif de successives répétitions d'un signal, de telle manière que le signal recherché se renforce, pendant que le bruit tend à disparaître. Dans le cas qui nous intéresse, l'application à l'ECG, le système d'analyse doit repérer les systoles puis effectuer leur moyenne. Ces systèmes d'analyse opèrent tous suivant un schéma commun. Dès qu'une systole est détectée, elle est découpée en une série d'échantillons qui subissent une conversion analogique-numérique et sont classées dans les adresses successives d'une mémoire. La fréquence à laquelle ces échantillons sont convertis (le pas d'échantillonnage), conformément au théorème de Shannon (1949), doit être au moins deux fois plus grande que la plus grande fréquence intéressante contenue dans le signal. En réalité, le problème ne se pose pas dans l'analyse de l'ECG, le pas d'échantillonnage étant grand par rapport à la plus grande fréquence intéressante (complexe QRS). Les moyenneurs réalisent l'opération par laquelle chaque nouvel échantillon est combiné avec la moyenne résultant des échantillons précédents. Les systoles moyennes ainsi obtenues sont reconverties sous forme analogique. Elles montrent le signal partiellement débarrassé de son bruit. Trois principaux algorithmes sont utilisés, appelés par les auteurs américains (Rhyne, 1969) :

— 1er type: the equally weighted, non running average;

— 2e type : the sliding window average;

— 3e type : the exponentially weighted average.

* L'algorithme du type 1 réalise une moyenne dans chaque canal, et toutes les systoles qui entrent dans cette moyenne ont la même importance. On démontre mathématiquement et nous l'admettrons (Max, 1970), qu'après la sommation de N systoles, le rapport signal sur bruit est multiplié par $\sqrt{N}$. Cette méthode, que nous employons, a l'avantage d'être précise et peu coûteuse.

* Dans l'algorithme du type 2, la même opération est réalisée pour N systoles. On obtient donc un gain égal à $\sqrt{N}$; ensuite, la systole la plus anciennement prise pour compte est retranchée de la moyenne, chaque fois qu'une nouvelle systole est introduite. Le gain reste donc égal à $\sqrt{N}$, mais l'appareil continue d'explorer de nouvelles systoles (cela explique le qualificatif de « sliding window »: fenêtre de temps glissante, employé par les auteurs américains). L'inconvénient de ce système réside dans la grande capacité de stockage qu'il requiert, obligeant à faire appel à la mémoire d'un ordinateur volumineux. De plus, ce procédé, conçu pour traiter de longues séquences, est inutilisable en électrocardiographie, car la succession des systoles n'est pas uniforme sur une longue échelle de temps.

* Dans l'algorithme du type 3, le système combine les échantillons qu'il reçoit du signal le plus récent (A) avec la moyenne accumulée suivant l'algorithme :

$$\text{Moyenne pour n} = \frac{A}{M} + \frac{M - 1}{M} \cdot (\text{Moyenne pour n} - 1)$$

où M est un facteur variable.

Si par exemple, M = 4, la nouvelle moyenne se compose des trois quart de l'ancienne et d'un quart du nouvel

échantillon. De cette manière, on comprend que la moyenne corresponde à une somme d'échantillons affectés d'un facteur exponentiellement décroissant lorsque l'on s'éloigne des échantillons les plus récents vers les plus anciens. Les échantillons les plus récents ont donc un « poids » dans le calcul de la moyenne supérieur :

$$\text{Moyenne pour A} : = \frac{1}{M} A + \frac{M-1}{M}{}^{1} B + \frac{M-1}{M}{}^{2} C + \frac{M-1}{M}{}^{3} D + \text{..., etc.}$$

A, B, C, D, échantillons consécutifs, A étant le plus récent.

Dans ce dernier cas, on démontre (Bodo, 1963) que la formule suivante donne l'amélioration signal sur bruit :

$$\frac{S}{B} \text{ après traitement} = (2M - 1)^{\frac{1}{2}} \cdot \frac{S}{B}$$

On voit donc que pour M donné, le taux d'amélioration du rapport signal sur bruit est constant. On comprend aussi que si les faibles valeurs de M donnent le maximum d'informations sur les derniers échantillons introduits dans la moyenne, elles ne fournissent que peu d'amélioration du rapport $\frac{S}{B}$, ce qui nous a fait rejeter ce procédé.

En effet, la fréquence cardiaque peu stable du lapin, ne permet de réaliser la moyenne que de cinq ou six systoles au maximum.

En résumé, l'algorithme du type 1 (the equally weighted non running average), qui réalise la moyenne de systoles également pondérées, a retenu notre attention. Il nous semble réaliser le meilleur compromis entre la qualité de

l'amélioration du rapport signal sur bruit et la complexité de l'équipement nécessaire.

Ces techniques de « filtrage mathématique du bruit » appliquées aux sciences biologiques ont surtout servi l'électroencéphalographie. Pourtant, quelques auteurs les ont appliquées à la cardiologie. Ces travaux ont concerné l'électrocardiographie fœtale (Hon et Lee, 1963; Rhyne, 1968), l'étude de l'onde P (Irisawa et Seyama, 1966; Brody et al., 1967), l'onde QRS (Bruce et al., 1966) et l'analyse du pouls (Court et al., 1969, 1970). Tous ces auteurs soulignent la précision de la technique, sa commodité d'emploi et s'accordent à lui reconnaître un avenir certain.

2) *Traitement de l'information*

Exposé succint de la méthode.

La résultante électrique de l'activité du cœur X (t) se présente comme une variation du potentiel X en fonction du temps t. Elle résulte de la superposition d'un signal utile S (t) représentant l'activité électrique cardiaque réelle et d'un bruit B (t) :

$$X(t) = S(t) + B(t).$$

L'intérêt de la méthode est de pouvoir mesurer les durées ECG de façon plus précise, en améliorant le rapport signal sur bruit [S (t) sur B (t)].

Les divergences d'opinion ne manquent pas quant à la définition exacte du bruit; nous conclurons simplement que ce qui distingue le signal du bruit, c'est que le signal transporte une information qui nous intéresse, le bruit une information qui ne nous intéresse pas. Le bruit est donc constitué de tout potentiel indésirable, dû aux mouvements des électrodes, aux variations d'impédance entre le capteur et la peau, aux signaux myoélectriques et d'origine respiratoire, aux circuits électriques (courant d'induction 50 Hz, bruit de fond des amplificateurs, etc.), et venant s'ajouter au signal ECG qui nous intéresse.

Pour donner un rapide aperçu de la méthode, avant de l'expliciter plus en détail, nous pouvons dire que l'appareil choisit une origine fixe sur chaque systole (dans le cas présent le sommet de R) et prélève ensuite la tension électrique (signal + bruit) à des intervalles de temps réguliers et très rapprochés tout au long de la systole suivante. Chaque prélèvement est classé dans un canal d'une mémoire. Ainsi, nous avons pour une systole :

A L'INSTANT	DANS LE CANAL	EN MÉMOIRE
t + dt	1	a mV
t + 2 dt	2	b mV
t + 3 dt	3	c mV
.	.	.
.	.	.
.	.	.
t + m dt	m	x mb

Lorsque le cycle de mesure est terminé pour une partie de systole, une systole ou plusieurs systoles, selon la durée de l'intervalle de temps séparant chaque prélèvement, le cycle de prélèvements recommence de la même manière, N fois de suite et les tensions électriques prélevées s'ajoutent dans chaque canal. Nous avons ainsi après N passages :

A L'INSTANT	DANS LE CANAL	EN MÉMOIRE
t + dt	1	$\frac{(a1 + A2 + A3 \ldots + an)\ mV}{N}$
t + 2 dt	2	$\frac{(b1 + b2 + b3 \ldots + bn)\ mV}{N}$
t + 3 dt	3	$\frac{(c1 + c2 + c3 \ldots + cn)\ mV}{N}$
.	.	.
.	.	.
.	.	.
t + m dt	m	$\frac{(x1 + x2 + x3 + \ldots + xn)\ mV}{N}$

Nous voyons donc que dans chaque canal se réalise une moyenne arithmétique et nous avons déjà souligné que, de cette manière, l'amélioration du rapport signal sur bruit après N passages est égale à $\sqrt{N}$.

La démonstration mathématique conduisant à cette conclusion fait appel à deux hypothèses :

— d'une part, le signal doit être homogènement répétitif. Le procédé ne sera donc valable que pour des séquences ECG homogènes quant à la fréquence;

— d'autre part, on doit admettre que le bruit est une fonction aléatoire du temps.

Matériel utilisé.

Nous nous servons d'une unité d'échantillonnage HC 26 ([1]) qui va réaliser le départ des cycles de mesure, la prise des échantillons et d'un bloc d'exploitation numérique BM 25 ([1]). Les deux appareils réunis constituent l'ensemble de traitement statistique des mesures dont le BM 25 constitue l'unité mémoire. Ce dernier comporte essentiellement une mémoire à tores de ferrite de 1 024 canaux (ou adresses). Au terme de la séquence de mesure, les résultats sont tout d'abord visualisés sur un oscilloscope de contrôle et peuvent ensuite être traduits sous différentes formes (imprimante rapide, enregistreur potentiométrique, bande perforée, support magnétique). Les mesures sont effectuées à partir de l'oscilloscope de contrôle. Celui-ci présente à la vue 1 024 spots lumineux, chacun de ces points visualisant le contenu du canal auquel il correspond. De plus, l'oscilloscope est muni de deux spots mobiles, plus brillants que les autres, qui permettent d'explorer le contenu de la mémoire. Si nous affichons, pour l'un d'eux par exemple, le canal 250 et pour l'autre le canal 300, les deux spots mobiles vont venir se placer au niveau des spots visualisant le contenu des canaux 250 et 300. La séquence étant échantillonnée à cadence régulière dt (ou base de temps) exprimé en

(1) Interchenique, 78-Plaisir (France).

microsecondes (μs), le temps séparant les canaux 250 et 300 sera égal à (300 — 250) . dt μs.

Le programme utilisé pour l'extraction d'une tension répétitive initialement masquée par un bruit est décrit par ailleurs [2]. Il opère en mode séquentiel, ce qui consiste à stocker le résultat de codage de la grandeur mesurée dans les adresses successives de la mémoire.

Les différentes phases du traitement de l'information.

Le signal à étudier est appliqué sur une entrée permettant éventuellement d'éliminer une composante parasite lente — due aux mouvements respiratoires, par exemple — ou une composante continue.

Il est également appliqué sur une entrée de synchronisation. En effet, pour réaliser la sommation de systoles, il faut faire débuter les cycles de mesure sur une origine fixe. C'est le trigger qui réalise cette condition. Il s'agit d'un trigger de Schmidtt qui est réglé par un potentiomètre permettant d'ajuster son niveau de déclanchement pour des amplitudes de $\pm$ 0,1 V à $\pm$ 10 V. Le réglage du trigger revient à agir sur les potentiomètres de façon à le faire déclancher pour des complexes ventriculaires positifs sans qu'il soit influencé par les autres accidents du tracé ECG (ondes P, Q, S ou T). Le contrôle de déclanchement du trigger s'effectue à l'aide d'un oscilloscope de contrôle qui visualise sur une voie le tracé ECG et sur l'autre l'impulsion électrique servant d'origine de temps. Lorsque l'on a une impulsion et une seule pour chaque complexe ventriculaire, le trigger est réglé.

Chaque impulsion du trigger ordonne le début d'un cycle de mesure en faisant fonctionner l'horloge interne dont la période est la base de temps. Pour une base de temps de 300 microsecondes, par exemple, l'appareil assurera un prélèvement de la tension électrique du signal toutes les 300 microsecondes. Il convertira cet échantillon en valeur numérique et le classera dans un canal de la

(2) Programme A-51-B Intertechnique.

mémoire. Celle-ci étant constituée de 1 024 adresses, la séquence ECG explorée au cours d'un balayage a une durée de : 1 024 × 300 = 307 200 microsecondes, soit 0,3072 seconde. Cette base de temps peut être réglée par un commutateur à deux positions (10 microsecondes et 1 milliseconde) et des commutateurs décimaux (de 10 microsecondes à 0,99990 seconde, par bonds de 10 microsecondes et de 1 milliseconde à 99,999 secondes par bonds de 1 milliseconde).

Lorsque le trigger ordonne de débuter un cycle, le signal de la voie étudiée se présente à l'entrée d'une porte dont l'ouverture est commandée par le HC 26, à des intervalles de temps égaux entre eux et égaux à la base de temps, déterminant ainsi des échantillons de tension de deux microsecondes de large. La conversion analogique numérique est réalisée par un convertisseur à poids qui délivre un signal rectangulaire (créneau de temps) dont la durée est proportionnelle à l'amplitude de l'échantillon. Le nombre d'impulsions d'un train à 20 MHz pouvant passer pendant ce temps est directement proportionnel à la durée du créneau, donc à l'amplitude de l'échantillon de 2 microsecondes. Ce nombre d'impulsions est dirigé vers le registre arithmétique du bloc d'exploitation. L'impulsion suivante de l'horloge interne :

— donne un ordre de stockage et le contenu du registre arithmétique est inscrit en mémoire dans le canal sélectionné,

— donne l'ordre de prélever un nouvel échantillon.

De cette manière, le tracé ECG fait l'objet de 1 024 prélèvements, et, en mémoire, les nombres correspondants aux canaux 1, 2, 3, 4 ... n, sont proportionnels aux amplitudes réelles du tracé ECG au niveau des prélèvements 1, 2, 3, 4 ... n. On voit donc, sur l'oscilloscope visualisant le contenu de la mémoire, le tracé matérialisé par 1 024 points. A ce stade, le trigger donne l'ordre d'exploiter une nouvelle systole. Après exploitation du nombre de

systoles voulu, l'oscilloscope montre la courbe moyenne résultante, partiellement débarrassée de son bruit, représentée par 1 024 spots lumineux. A ce stade, on peut effectuer les mesures de durées.

B. Expérimentation personnelle

1) *Préparation des animaux*

L'expérimentation porte sur des lapins des deux sexes, de race Fauve de Bourgogne, pesant de 3,5 à 4 kg et âgés de six à huit mois. Ces lapins proviennent de l'animalerie du C.E.A. et présentent toutes garanties au point de vue conditions d'élevage et surtout conditions sanitaires, ce qui est particulièrement important dans une étude portant sur les effets d'une irradiation.

Afin d'avoir un maximum de précisions dans la position des électrodes d'un enregistrement à l'autre, ces dernières sont fixées sous la peau de l'animal. Elles sont constituées d'un fil conducteur, isolé, dénudé à une extrémité à laquelle est soudée une perle d'argent. Le tout est noyé dans une goutte d'Araldite (N.D.) et l'extrémité est limée de façon à laisser affleurer l'argent : ce capteur est placé sous la peau, à l'endroit où l'on désire recueillir les courants d'action du cœur. Un capteur est situé au niveau de l'appendice xyphoïde du sternum, un autre au niveau du manubrium et le dernier entre les deux omoplates, approximativement au niveau de l'apophyse épineuse de la sixième vertèbre dorsale. La dérivation utilisée, où PR est le plus long, correspond à la dérivation D 2 de l'homme, eu égard à la topographie du cœur du lapin (donc entre l'électrode manubriale et l'électrode dorsale). Le conducteur, mis en place à l'aide d'une aiguille sonde, est fixé solidement au plan musculaire sous-jacent et chemine sous la peau jusqu'à la base du crâne. La paroi osseuse constituant le crâne du lapin forme en effet la

base solide, stable et donc propice à la fixation d'un connecteur Souriau femelle. Le crâne du lapin est rasé. Après tranquillisation à l'Acépromazine (Vétranquil N.D.) à la dose de 5 mg par kg de poids vif, trente minutes avant l'intervention, anesthésie locale à l'aide de quelques ml d'une solution à 1 % de Xylocaïne (N.D.), asepsie et antisepsie, nous pratiquons une incision sagittale de la peau, de la nuque jusqu'au nez. Les plans cutanés et musculaires sont réclinés et on rugine la lame périostée. La plaie asséchée, les trois conducteurs sont soudés à une prise Souriau femelle et le tout est isolé et fixé à la plaque osseuse par du ciment dentaire (Hesadon N.D.). Après suture de la peau, antibiothérapie locale et générale à large spectre, le lapin est placé dans le laboratoire de façon à le laisser s'habituer à la présence humaine et à la cage de contention dans laquelle il sera irradié.

2) *Conduite de l'expérimentation*

Les lapins sont implantés un mois avant l'irradiation, de façon à pouvoir assurer une bonne cicatrisation des plaies opératoires, un retour à une santé parfaite et l'absence de phénomènes de rejet au point d'implantation des électrodes. Durant cette période, l'animal est placé dans la cage d'irradiation de façon à le laisser s'habituer à la limitation de mouvements qu'impose ce moyen de contention.

Un connecteur Souriau mâle, s'adaptant à la prise Souriau femelle fixée sur le crâne du lapin, est soudé à un câble multiconducteur blindé conduisant l'information au porte-électrode d'un enregistreur graphique huit pistes (Mini huit) ([1]) situé en dehors de la salle d'irradiation. A la sortie des préamplificateurs du polygraphe, le signal prélevé est désymétrisé puis conduit vers l'amplificateur magnétique à fréquence porteuse multivoie Ampex SP 300 ([2]), présentant les caractéristiques suivantes :

— capacité de non saturation : 1,2 Volt crête à crête;

(1) ALVAR Electronic, 92-Montreuil (France).
(2) AMPEX Corporation, Redwood City, California (U.S.A.).

— vitesse de déroulement : 15 pouces/seconde;

— fréquence porteuse : 9 450 Hz;

— bande passante du continu à 1 250 Hz.

Il est à noter que l'enregistreur magnétique n'est pas indispensable, mais il permet de sélectionner l'information, de la conserver, de la transporter facilement et de la réutiliser dans la suite du traitement autant de fois qu'on le désire.

Deux jours avant l'exposition aux rayons gamma, le lapin est placé dans la salle d'irradiation, tous les appareils de mesure se trouvant hors de ce local. Pendant ces deux jours, des séquences sont enregistrées toutes les heures environ, lorsque le lapin est calme et que sa fréquence cardiaque est régulière. Le jour de l'irradiation, quelques séquences sont enregistrées à raison d'une par heure avant l'exposition aux rayons gamma. Ensuite, on opère à raison d'un prélèvement toutes les dix minutes durant l'irradiation et les deux heures suivantes. Le reste de la journée et les jours suivants, un prélèvement sera effectué toutes les heures. La durée de ces prélèvements est d'environ une minute.

Notre étude prévoit l'irradiation totale des lapins à l'aide d'une bombe au Cobalt, au débit de dose de 15 rads par minute, à la dose absorbée moyenne de 650 rads. Afin que l'irradiation soit homogène, la cage de contention effectue une rotation de 180 degrés devant la source, quatre fois durant le temps d'exposition.

Lors de l'exploitation des données par la chaîne d'analyse, se pose le problème de réaliser la sommation de systoles consécutives de durées identiques. Il est en effet aisé de comprendre ce que donnerait la somme de deux systoles de durées inégales. Elles auraient toutes deux la même origine mais une extrémité décalée, ce qui se traduirait par un crochetage ou un allongement des ondes P et T, crochetage surtout visible sur le complexe

rapide QRS. Il suffit donc, pour être certain de réaliser la sommation de systoles de durées égales, de considérer la durée du complexe QRS sur une systole seule et de vérifier que la durée du complexe QRS de la systole moyenne obtenue lui est égale. Lorsque cette condition est réalisée, il suffit de faire coïncider les deux spots avec les sommets de P et de R. Le nombre de canaux séparant ces deux spots multiplié par la base de temps fournira la durée d'un intervalle PR. Le nombre de canaux séparant les deux sommets de R multiplié par cette même base de temps fournira la durée de la systole et, par là, la fréquence cardiaque correspondante.

C. Résultats

La méthode d'analyse utilisée, si elle permet d'atteindre une grande précision dans le calcul des durées ECG, ne permet aucune conclusion quant aux amplitudes. En effet, si la moyenne de systoles de durées très peu différentes n'introduit qu'une imprécision infime dans le calcul des durées, les amplitudes, principalement des complexes rapides (QRS en particulier), seront entachées d'une erreur importante.

Lors du dépouillement des résultats, les numéros d'ordre des canaux qui correspondent à tous les points remarquables du tracé ont été relevés :

— onde P : début, sommet et fin,

— complexe ventriculaire rapide : début et sommet de R, sommet et fin de S,

— onde T : début, sommet et fin.

Toutes les durées électrocardiographiques ont pu être ainsi calculées en effectuant le produit de la différence des numéros d'ordre des canaux correspondants par la base de temps.

Pour les cinq animaux étudiés, les deux seules

variations relevées qui peuvent être rapportées à l'irradiation sont exposées :

— variations de la fréquence cardiaque,

— variation de PR.

1) *Variations de la fréquence cardiaque*

Avant d'être soumis au rayonnement gamma, les cinq lapins montrent une fréquence cardiaque moyenne comprise entre 200 et 230 battements par minute. Après exposition à une dose de 650 rads de rayonnement gamma délivrée en 43 minutes, une tachycardie débute 10 à 15 minutes (IR + 10 à 15 minutes) après la fin de l'irradiation. Cette tachycardie atteint son apogée entre IR + 40 minutes et IR + 200 minutes, suivant les animaux. A ce moment, la fréquence cardiaque moyenne est comprise entre 300 et 350 battements par minute, sauf pour le lapin n° 1 chez qui elle n'est que de 250. Pour les deux lapins qui ont pu être suivis deux jours après l'irradiation, la fréquence cardiaque redescend progressivement pour atteindre des valeurs presque normales au deuxième jour.

2) *Variations de PR*

Rappelons tout d'abord que nous étudions une « image » de la conduction auriculo-ventriculaire, mesurée à partir du sommet de l'onde P. Nous parlerons donc d'intervalle PsR pour éviter les confusions. Nous écartons donc de l'analyse les séquences présentant des ondes P bifides, fait que nous avons constaté chez plusieurs animaux, aussi bien avant qu'après irradiation.

Nous avons déjà signalé que PsR varie avec la fréquence cardiaque. Plus le cœur s'accélère, plus la durée de conduction auriculo-ventriculaire est courte, et inversement. Nous avons d'abord étudié la conduction auriculo-ventriculaire en fonction de la fréquence cardiaque chez

le lapin normal en exploitant les enregistrements des jours précédant l'irradiation.

Ceci nous conduit à écarter le lapin n° 5. Pour ce dernier, si on inscrit sur un graphique PsR en abcisse et la fréquence cardiaque en ordonnée, le nuage englobant tous les points de mesure se présente sous la forme d'une ellipse à grand axe horizontal. Cela veut dire que pour une fréquence cardiaque donnée, la durée de conduction auriculo-ventriculaire peut prendre des valeurs très diverses. Pour une durée de PsR fixée, la fréquence cardiaque joue peu. Ce lapin, de toute évidence, présente un « wandering pace maker » et n'offre aucun intérêt pour une étude portant sur la conduction auriculo-ventriculaire de lapins normaux.

Pour la présentation des résultats chez les autres lapins, il serait préférable de réaliser des classes de fréquences et d'étudier la répartition des durées de PsR en fonction de ces classes. Pour une fréquence donnée, on constaterait un allongement de la conduction auriculo-ventriculaire. Cette disposition n'a pas été retenue pour deux raisons qui ont la même origine :

— Cas où nous avons un large éventail quant à la fréquence :

PsR varie avec la fréquence cardiaque, avant irradiation, et réalise grossièrement une courbe en forme de « S » très allongé (fig. 2 : A). Si on peut assimiler cette courbe à une droite, en portant la fréquence en ordonnée et PsR en abcisse, l'équation de cette droite est de la forme :

Fréquence $\simeq$ — a. PsR + b (fig. 2 : A).

Après irradiation, on obtient une courbe sensiblement parallèle :

Fréquence $\simeq$ — a. PsR + c (fig. 2 : B + C + D)
avec $c > b$.

On voit qu'une bande verticale a plus de chance d'englober des points appartenant aux deux courbes qu'une bande horizontale (voir fig. 1, puis comparer les figures 3 et 4).

— Cas où l'éventail de fréquence est réduit :

C'est, par exemple, le cas du lapin n° 4. Les fréquences cardiaques avant irradiation ne dépassent pas 260 battements par minute. Après irradiation, aucune fréquence n'est inférieure à 280 (fig. 5). Nous n'aurions pu, dans ce cas, tirer aucune information de cet animal.

Nous exposons donc nos résultats en réalisant différentes classes de PsR dans lesquelles nous rangeons les fréquences cardiaques correspondantes (fig. 4). De toutes manières, si le raisonnement qui conduit à la compréhension de ces résultats est moins immédiat ainsi, les conclusions sont les mêmes. En effet, si à PsR égal, la fréquence correspondante est supérieure après irradiation, cela équivaut bien à dire que la durée de conduction auriculo-ventriculaire est augmentée. Effectivement, sans l'irradiation, à une fréquence supérieure correspondrait une durée de conduction auriculo-ventriculaire plus courte.

Les tableaux 1, 2, 3 et 4 classent les résultats. Ils ont tous été établis de la manière suivante :

— la colonne PsR indique les classes de fréquence (en ms). La classe 59, par exemple, correspond aux valeurs de PsR comprises entre 58,5 et 59,5 ms;

— la colonne N indique le nombre de mesures effectuées;

— la colonne M indique la moyenne des fréquences correspondantes;

— la colonne indique l'écart type;

— les colonnes M + T 95 et M′ — T 95 indiquent respectivement la limite supérieure de l'intervalle de

confiance sur la moyenne à 95 % avant irradiation, et la limite inférieure de l'intervalle de confiance sur la moyenne à 95 % après irradiation;

— entre les colonnes de chiffres qui correspondent à l'état avant et après irradiation, une colonne (X) sert à montrer si M + T 95 est supérieur ou inférieur à M′ — T 95. Si M + T 95 est inférieur à M′ — T 95, cela veut dire que les véritables moyennes des fréquences, pour une classe de PsR donnée, sont différentes et que nous sommes arrivés à cette conclusion par un raisonnement, qui, si nous l'appliquions toujours, ne nous induirait pas en erreur plus de cinq fois sur cent. En réalité, la chance de se tromper, en affirmant que l'irradiation chez ces quatre lapins a pour conséquence un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire, est infiniment moindre. En effet, un point sur le graphique correspond déjà à la moyenne de plusieurs systoles.

A la lecture des tableaux, on est frappé par le peu de classes de durée de PsR permettant une étude comparative des fréquences. Effectivement, afin de ne pas compliquer l'interprétation des résultats, aucune drogue, aucun procédé physique n'ont été employés pour faire varier la fréquence cardiaque. Les valeurs relevées résultent donc toutes de bradycardies ou de tachycardies spontanées.

	AVANT IRRADIATION					APRES IRRADIATION			
P₃R	N	M	σ	M+T95	X	M'-T95	σ'	M'	N'
54	4	216,5	7,7	228,7	?	?	?	?	?
55	3	202,7	6,6	219,0	<	230,8	11,6	237,8	13
56	8	210,6	7,0	216,4	<	235,6	11,4	240,1	27
57	?	?	?	?	?	230,9	11,7	236,1	22
58	8	207,1	10,6	215,9	<	225,6	15,4	232,4	22
59	19	202,6	14,8	209,7	<	221,5	3,5	224,7	7
60	28	206,8	17,5	213,6	>	213,4	5,2	218,3	7
61	21	208,5	17,0	216,2	?	?	?	?	?
62	24	206,1	17,5	213,5	?	?	?	?	?
63	18	187,6	16,2	195,7	?	?	?	?	?
64	17	185,6	23,0	197,4	?	?	?	?	?
65	6	194,7	24,7	220,6	?	?	?	?	?
66	6	198,3	24,9	224,4	?	?	?	?	?
67	4	192,5	16,0	218,0	?	?	?	?	?

Tableau nº I. (Lapin nº I)

Voir explications p. 35 et 36.

	AVANT IRRADIATION					APRES IRRADIATION			
P.R.	N	M	σ	M+T95	X	M'-T95	σ'	M'	N'
56	?	?	?	?	?	332,4	5,0	337,7	6
57	?	?	?	?	?	33I,7	2,6	338,3	3
58	?	?	?	?	?	?	?	?	?
59	?	?	?	?	?	302,2	I0,9	308,8	I3
60	?	?	?	?	?	295,8	I9,7	3II,0	9
6I	?	?	?	?	?	290,0	3,2	295,0	4
62	?	?	?	?	?	289,7	I,3	29I,0	4
63	3	264,7	2,74	27I,3	?	?	?	?	?
64	7	263,9	I0,I	274,0	?	?	?	?	?
65	3	255,3	I,3	258,4	<	273,5	4,4	277,4	7
66	3	248,0	3,5	256,0	<	274,4	2,5	276,5	8
67	?	?	?	?	?	273,7	3,0	276,0	9
68	?	?	?	?	?	?	?	?	?
69	?	?	?	?	?	265,7	3,0	269,4	5
70	5	236,0	4,8	24I,9	<	263,I	3,4	270,7	6
7I	I5	23I,8	3,7	233,9	<	265,7	3,2	268,2	9
72	7	23I,4	3,8	234,9	<	26I,6	I,9	266,3	3
73	8	232,6	5,6	237,3	?	?	?	?	?

Tableau nº 2. (Lapin nº 2)

Voir explications p. 35 et 36.

P.R	AVANT IRRADIATION N	M	σ	M+T95	X	APRES IRRADIATION M'-T95	σ'	M'	N'
54	?	?	?	?	?	333,6	4,9	336,7	I2
55	4	3I4,7	3,36	320	<	333,6	8,6	338,6	I4
56	6	302,8	4,9I	307,9	<	323,8	8,6	332,8	6
57	?	?	?	?	?	?	?	?	?
58	?	?	?	?	?	?	?	?	?
59	?	?	?	?	?	?	?	?	?
60	?	?	?	?	?	?	?	?	?
6I	5	264,8	I4,8	283,2	?	?	?	?	?
62	3	252,7	6,0	277,5	?	?	?	?	?
63	3	245,7	I5,4	284,I	?	?	?	?	?
64	I6	239,I	8,9	244,0	?	?	?	?	?
65	I0	225,9	I0,7	233,5	<	29I,8	3,3	294,9	7
66	I0	23I,3	I2,2	240,0	<	289,6	3,6	292,7	4
67	4	236,7	I2,I	255,9	<	284,2	I,7	288,3	3
68	6	226,7	5,8	232,8	<	263,I	7,7	282,3	3
69	6	2I8,3	3,3	222,3	<	279,7	I,7	284,0	3
70	8	228,5	7,9	235,I	?	?	?	?	?
7I	8	2I5,5	6,0	220,5	?	?	?	?	?
72	?	?	?	?	?	?	?	?	?
73	?	?	?	?	?	240,5	7,2	246,I	9
74	?	?	?	?	?	240,I	9,I	25I,4	5
75	?	?	?	?	?	234,6	7,2	246,0	4

Tableau n° 3. (Lapin n° 3)

Voir explications p. 35 et 36.

	AVANT IRRADIATION						APRES IRRADIATION			
P_s K	N	M	σ	M+T95	X	M'-T95	σ'	M'	N'
57	?	?	?	?	?	321, 7	4,1	328,2	4
58	10	245,7	9,6	252,6	<	322,7	6,8	328,4	8
59	8	238,4	10,0	246,8	<	317,2	8,8	323,1	11
60	15	233,5	9,3	238,7	?	?	?	?	?
61	12	234,2	10,6	241,0	<	266,7	18,2	312,0	3
62	3	221,3	14,6	257,6	<	315,4	12,6	316,0	8
63	4	223,2	18,2	252,2	?	?	?	?	?
64	6	211,5	4,8	216,5	<	288,2	0,70	294,5	2
65	5	219,2	7,2	228,1	<	297,2	0,9	298,8	4
66	6	215,0	11,1	226,6	<	291,8	2,2	295,2	4
67	?	?	?	?	?	294,3	5,5	298,9	8

Tableau n° 4. (Lapin n° 4)

Voir explications p. 35 et 36.

III. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Le faible nombre de cas traités (quatre lapins) ne permet pas de tirer de conclusions pouvant prétendre à une valeur générale.

A. Discussion des résultats

1) *Variations de la fréquence cardiaque*

Pour les cinq lapins étudiés, l'irradiation totale à la dose de 650 rads de rayonnement gamma se traduit par une tachycardie précoce, importante et réversible :

— *précoce* : elle survient dans le quart d'heure qui suit l'irradiation;

— *importante* : elle atteint des valeurs de 300 à 350 battements par minute dans les heures suivant l'irradiation (témoin: 200 à 230 battements par minute) :

— *réversible* : puisque les deux lapins ayant pu être suivis assez longtemps retrouvent une fréquence cardiaque normale deux jours après irradiation.

Ces résultats concordent parfaitement avec ceux de Polkovnikova (1961), Vokrouhlicky et Jurkovic (1966 a), Wende et al. (1969), Dufour et al. (1971).

2) *Augmentation de la durée de conduction auriculo-ventriculaire*

Le lapin n° 5, qui présente un intervalle PsR instable avant l'irradiation, est écarté de la discussion.

Les lapins 1, 2, 3, 4 montrent après irradiation une

augmentation de la durée relative de la conduction auriculo-ventriculaire précoce, durable, constante et significative. Cette augmentation est :

— *précoce* : elle survient en même temps que la tachycardie;

— *durable* : elle se prolonge 48 heures après irradiation pour les deux lapins qui ont pu être suivis jusqu'à ce moment;

— *constante* : elle est comprise entre 6 et 9 ms pour les quatre sujets;

— *significative* : les intervalles de confiance sur la moyenne à 95 % avant et après irradiation ne se recoupent

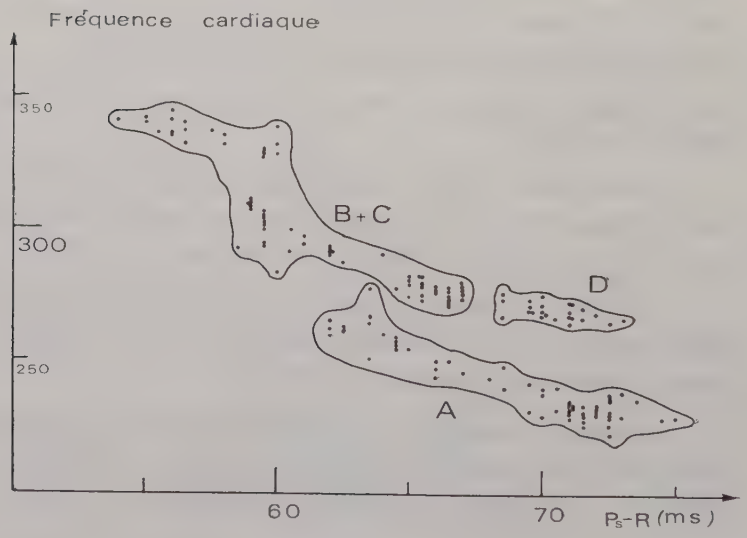

FIGURE N° 1 - Lapin n° 2.

Points de mesure observés. Fréquence cardiaque (en battements par minute) en fonction de PsR (en millisecondes).

A : Avant irradiation.

B + C : Après irradiation + 1er jour après irradiation.

D : 2e jour après irradiation.

que pour un seul point de mesure, et pour un seul lapin (lapin n° 1).

Ces résultats concordent avec ceux de Caster et al. (1957) et Wende et al. (1969). Cependant, si Caster et al. (qui soumettent des rats à une dose de 700 rads de rayons X) observent une augmentation de PR significative à 95 % au sixième jour, ils ne font pas d'étude en fonction de la fréquence cardiaque. Or, ils constatent également une bradycardie qui pourrait expliquer cet allongement. Wende et al., à la suite d'irradiations précordiales chez le rat, notent un raccourcissement de l'intervalle PR relatif après 40 000 Roentgen et un allongement relatif

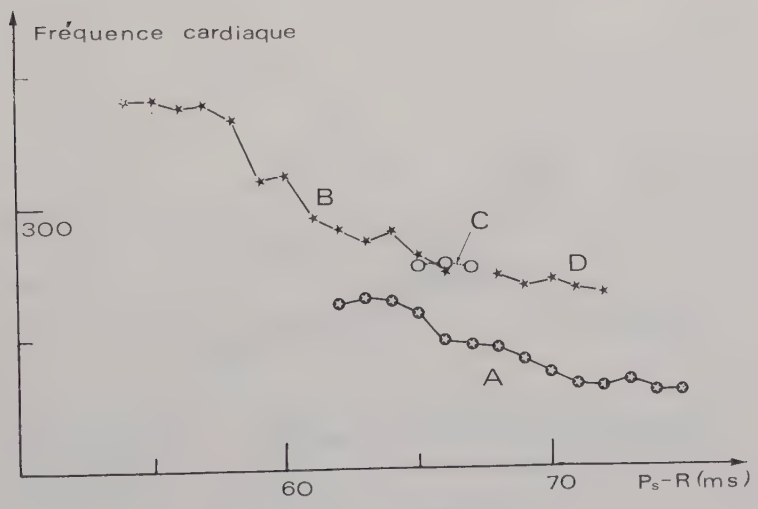

Figure n° 2 - Lapin n° 2.

Fréquence cardiaque moyenne (en battements par minute), en fonction des classes de PsR (en millisecondes).

A : Avant irradiation.

B : Heures suivant l'irradiation.

C : 1er jour après irradiation.

D : 2e jour après irradiation.

après 80 000 Roentgen. Ces doses sont cependant très supérieures à celles que nous utilisons.

L'étude de quatre lapins ne permet pas une approche des causes du phénomène observé. Même si un nombre suffisant de lapins avait été étudié, aucune conclusion ne serait possible. En effet, il ne faut pas perdre de vue que l'irradiation du lapin à une dose de 650 rads se traduit par un syndrome complexe: la « Maladie des radiations ». Ce syndrome se caractérise en particulier par des désordres électrolytiques et hématologiques, l'apparition de métabolites toxiques, des dérèglements de la plupart

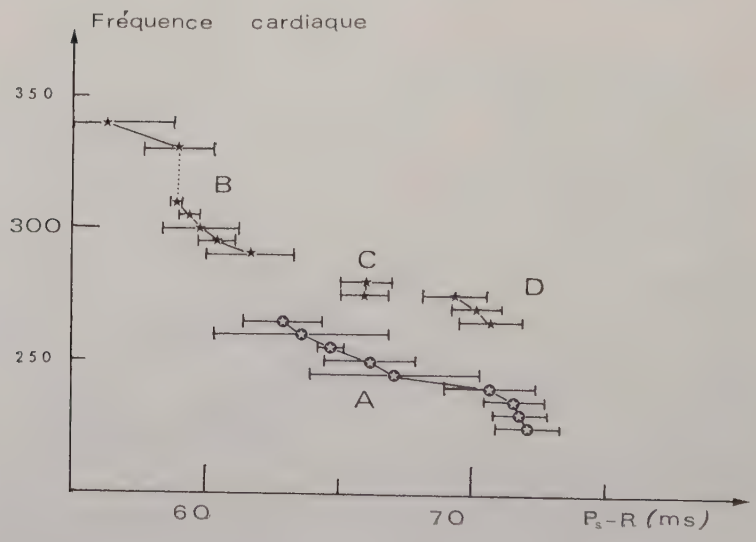

FIGURE N° 3 - Lapin n° 2.

Intervalle de confiance 95 % sur la moyenne de PsR (en millisecondes) en fonction des classes de fréquence (en battements par minute).

A : Avant irradiation.

B : Heures suivant l'irradiation.

C : 1er jour après irradiation.

D : 2e jour après irradiation.

des métabolismes et des systèmes de régulation, une action importante sur le système nerveux central et autonome. Comme nous avons déjà signalé (cf. chap. I, A, 3), c : facteurs de variation) qu'une multitude de facteurs peut être incriminée dans la genèse d'un bloc, on voit que l'approche des causes de cette diminution de conduction nécessite encore de nombreux travaux.

3) *Précision de la méthode d'analyse employée*

La méthode d'analyse utilisée a l'inconvénient d'être lente et de nécessiter un matériel coûteux. En contre-

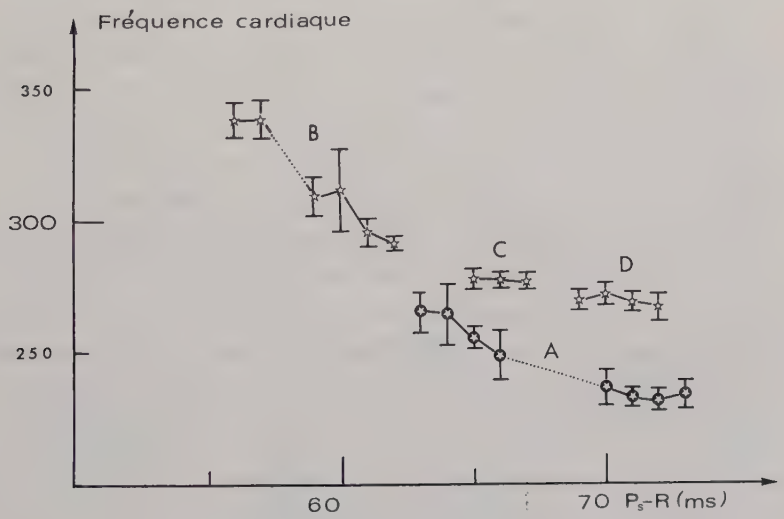

FIGURE N° 4 - Lapin n° 2.

Intervalle de confiance 95 % sur la moyenne des fréquences (en battements par minute), en fonction des classes de PsR (en millisecondes).

A : Avant irradiation.

B : Heures suivant l'irradiation.

C : 1er jour après irradiation.

D : 2e jour après irradiation.

partie, elle se distingue par sa précision. Lorsque le nombre de mesures est suffisant, l'intervalle de confiance à 95 % sur la moyenne de la conduction auriculo-ventriculaire en fonction de la fréquence cardiaque est inférieur à la milliseconde (fig. n° 3, fréquence 310). De plus, il faut remarquer que le lapin se distingue par la difficulté avec laquelle on peut obtenir des mesures précises, pour des raisons exposées plus haut. Cette méthode d'analyse, appliquée à des sujets possédant une fréquence cardiaque plus lente et plus régulière (homme, cheval, chien), donnerait une précision encore bien supérieure.

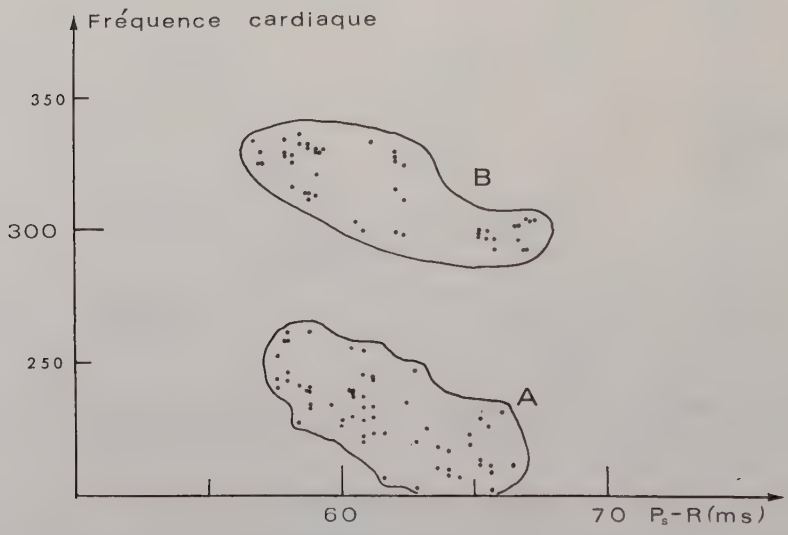

FIGURE N° 5 - Lapin n° 4.

Points de mesure observés. Fréquence cardiaque (en battements par minute) en fonction de PsR (en millisecondes).

A : Avant irradiation.

B : Après irradiation.

B. Perspectives

1) *Augmentation de la durée de conduction auriculo-ventriculaire*

Cette étude de la conduction auriculo-ventriculaire en liaison avec l'irradiation totale ouvre la voie à de nombreuses recherches. Tout d'abord, il faudrait multiplier les expériences de façon à montrer d'une manière certaine que l'irradiation, chez le lapin, entraîne une dépression de la conduction dans le tissu nodal. Ensuite, il serait intéressant de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un cas d'espèce en irradiant d'autres animaux (chien, chat, etc.). L'irradiation à des doses de rayonnement différentes offrirait un intérêt certain. L'expérience la plus intéressante consisterait cependant à user de différents artifices propres à ramener le temps de conduction auriculo-ventriculaire à des valeurs normales (agents pharmacologiques, action sur le système nerveux autonome, etc.). Ceci permettrait probablement de connaître le ou les mécanismes responsables de l'augmentation de ce temps de conduction. Cependant, cette connaissance, utile du point de vue théorique, n'aurait que peu d'incidence pratique : la banalité d'une légère augmentation de ce temps de conduction et la gravité d'autres désordres liés à l'irradiation n'offriraient que peu d'applications thérapeutiques.

2) *Technique d'analyse*

La technique utilisée offre l'avantage d'une grande précision.

Cette exactitude peut rendre de grands services en pathologie. Si elle ne peut être que d'un faible intérêt dans le diagnostic d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, elle pourrait rendre des services appréciables dans la mesure de l'intervalle PR, chez un même individu, jour après jour. Nous pensons en particulier à

la surveillance d'un traitement digitalique. Elle pourrait également jouer un rôle précieux dans le diagnostic et la surveillance du traitement des blocs intraventriculaires.

Cette finesse d'analyse peut aussi rendre de grands services aux secteurs de la recherche qui s'intéressent à l'étude des accidents électriques au niveau du cœur, lorsque l'on a besoin d'une grande précision dans l'appréciation des durées. En particulier, l'étude du système de conduction intracardiaque et l'étude de la propagation des fronts de dépolarisation au niveau du myocarde pourraient utiliser cette technique.

CONCLUSION

L'influence d'une irradiation sur la conduction auriculo-ventriculaire a été envisagée chez le lapin à l'aide d'une technique de traitement statistique des mesures. Celle-ci consiste en l'arrangement additif de successives répétitions du signal ECG, de telle manière que le signal se renforce pendant que le bruit tend à disparaître.

Quatre lapins soumis aux rayons gamma provenant d'une bombe au Cobalt, à la dose absorbée moyenne de 650 rads, ont présenté un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire et une augmentation de la fréquence cardiaque. La tachycardie observée est immédiate, importante et réversible en 48 heures. L'allongement relatif de PR est précoce, statistiquement significatif ($p \leqslant 0{,}05$), approximativement égal pour les quatre animaux (6 à 9 ms), mais irréversible dans la limite de l'expérimentation (48 heures après exposition au rayonnement gamma).

Bien que le nombre réduit d'animaux utilisés ne permette pas de généraliser les résultats, la méthode employée s'avère précise. Elle montre sans ambiguïté l'interférence à la fois précoce et prolongée sur le myocarde de l'irradiation gamma globale.

Vu : le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

RUCKEBUSCH

Vu : le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

R. FLORIO

Vu : le Président de la Thèse

BESSOU

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 18 avril 1972

Le Président de l'Université Paul Sabatier
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

Allen (J.R.), Carstens (L.A.). — Response of saimiri monkeys to total body X - irradiation : electron microscopic changes in the heart. *Am. J. Vet. Res.*, 1968, *29* (II), 2189-2204.

Altman (P.L.), Dittmer (D.S.). — Biological Hanbook. Respiration and circulation. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 1971, 311-314.

Barbaccia (F.), La Selva (A.), Luzzati (G.), Rossi (L.), Rovelli (R.). — Pathologic changes and electrocardiographic changes after experimental irradiation of the heart with Co 60. *Atti. Soc. Ital. Cardiol.*, 1962, *32*, 452-454.

Bespalova (L.A.). — Morphologic changes of dog cardiac muscle in acute radiation sickness (en russe). *Arkh. Patol.*, 1969, *31* (4), 70-74.

Biran (S.), Hochmann (A.), Stern (S.). — Therapeutic irradiation of the chest and electrocardiographic changes (en russe). *Clin. Radiol.*, 1969, *20*, 433-439.

Bodo (J.). — Response averaging methods: their effectiveness and limitation. Proc. of the 1963 Rochester Conf. on Data Acquisition and Processing, in *Bio. and Med.*, 1963, *3*, 211-221.

Brody (B.A.), Arzbaecher (R.C.), Woolsey (M.D.), Sato (T.). — The normal atrial electrocardiogram. Morphologic and quantitative variability in bipolar extremity leads. *Am. Heart J.*, 1967, *74*, 4-12.

Bruce (R.A.), Mazarella (J.A.), Jordan (J.W.), Green (E.). — Quantitation of QRS and ST segmen s response to exercice. *Am. Heart J.*, 1966, *71*, 455.

Caster (W.O.), Armstrong (W.D.), Simonson (E.). — Changes in the cardiovascular system following total body X irradiation. *Am. J. Physiol.*, 1957, *188* (I), 169-177.

Cohn (K.E.), Stewart (J.R.), Fajardo (L.F.), Hancock (E.W.). — Heart disease following radiation. *Medicine,* 1967, *46,* 281-298.

Collet (A.). — Topographie du nœud sinusal chez le lapin. C. R. Assoc. Anat., 36e réunion, Lyon, 1949.

Court (L.), Avargues (M.), Pernod (J.), Hillion (P.). — Application de la méthode d'extraction d'un signal sur le bruit à l'analyse du pouls. *J. Physiol. Paris,* 1969, *61,* 111-112.

Court (L.), Pernod (J.), Bazin (R.), Laget (E.), Avargues (M.), Hillion (P.), Warme-Janville (E.). — Méthode d'analyse numérique de l'onde sphygmique. Application à l'étude du carotidogramme. *Génie Biol. Méd.,* 1970, *1* (3), 144-146.

Dawson (G.D.). — A summation technique for detecting small signals in a large irregular background. *J. Physiol.,* London, 1951, *115,* 2 P.

De Serio (N.), Mezzina (G.), Triggiani (G.). — Experimental electrocardiographic study on the radio-induced heart reactivity. I : Precordial irradiation with a single dose. *Radiol. Med.,* 1967, *53,* 884-890.

Desjardins (A.U.). — Action of Roentgen rays and radium on the heart and lungs. *Am. J. Roentgenol.,* 1932, *27* (149), 303-477.

De Vicentis (A.), Del Vecchio (E.), De Bellis (E.), Mostarda (G.F.). — Effects of ionising radiation on the myocardium (Experimental research) (en italien). *Giorn. Ital. Chir.,* 1963, *19,* 351-372.

Duchêne-Marullaz (P.), Billaud (J.). — Physiologie de la conduction auriculaire. *Biol. Méd. Fr.,* 1968, *57* (4), 334-367.

Dufour (R.), Court (L.), Avargues (M.), Colignon (Y.), Bassant (M.H.). — Modifications de la pression artérielle et du rythme cardiaque chez le lapin non anesthésié soumis à une irradiation gamma globale. *C. R. Acad. Sc. Paris,* 1971, *272,* 2034-2037.

Einthoven (W.). — Die galvanometrische regestierung des menschlichen EKG, zugleich eine Beurteilung der Anwendung des Capillar-Elektrometers'n der Physiologie. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.,* 1903, *99,* 472.

Ellinger (F.). — Medical radiation biology. Springfield, III, 1957, Charles C. Thomas, Ed.

Fajardo (L.F.), Stewart (R.), Cohn (K.E.). — Morphology of radiation induced heart disease. *Arch. Pathol.*, 1968, *86* (5), 512-520.

Favret (A.G.), Caputo (A.F.). — Evaluation of auto-correlation techniques for detection of the fœtal electrocardiogram. *IEEE Trans. on Bio-Med. Eng.*, 1966, *13*, 37-43.

Feigenbaum (H.), Wunsch (C.M.), Fisch (C.). — Inter-relationship of potassium and vagal action on the sino-atrial pace maker and on atrioventricular conduction. *J. Clin. Invest.*, 1965, *44*, 399.

Friedberg (C.K.). — Maladies du cœur. 3e édition, 1969, tome II, Maloine, Ed., 663-726.

Gordon (D.), Strong (G.F.), Emery (E.S.). — The effects of direct radiation over the precordium on the heart size the heart mechanism and the myocardium of rabbits. *Am. J. Roentgenol.*, 1924, *11*, 238.

Hamlin (R.L.), Smith (C.R.). — Effects of vagal stimulation on SA and AV nodes. *Am. J. Physiol.*, 1968, *215*, 560-568.

Haschimoto (K.), Shigeo (T.), Minoru (H.), Shigeotoshi (C.). — Response of the sinoatrial node to change in pressure in the sinus node artery. *Circulation Res.*, 1967, *21* (3), 297-304.

Heyraud (J.). — Le rythme nodal. Ses caractères et ses modifications par le système nerveux cardiaque extrinsèque (étude expérimentale chez le lapin). *Thèse Doct. Méd.*, Lyon, 1950.

Hoffman (B.F.), Paes de Carvalho (A.), Melio (W.C.), Cranefield (P.F.). — Electrical activity of single fibers of the atrioventricular node. *Circulation Res.*, 1957, *7*, 11.

Hon (E.H.), Lee (S.T.). — Noise reduction in fœtal electrocardiography. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1963, *87*, 1086.

Inada (G.), Yoshimi (O.). — Central regulation of electro-cardiogram and its relations to X ray irradiation of the head. *Nagoya Med. J.*, 1965, *11*, 145-154.

Irisawa (H.), Seyama (I.). — The configuration of the P wave during mild exercise. *Am. Heart J.*, 1966, *71*, 467-472.

Irisawa (H.), Hama (K.), Irisawa (A.). — Mechanism of slow conduction of the bulboventricular jonction. *Circulation Res.*, 1965, *17*, 1.

Jacotot (B.). — L'électrocardiogramme du lapin. Analyse des tracés de 75 animaux sains. *Rec. Méd. Vét. Ec. Alfort*, 1965, *141*, 1095-1107.

James (T.N.), Nadeau (R.A.). — Sinus bradycardia during injections directly into the sinus node artery. *Am. J. Physiol.*, 1963, *204*, 9-15.

James (T.N.). — Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbits. *Circulation Res.*, 1967, *20*, 638-648.

Jones (A.), Wegwood (J.). — Effect of radiations on the heart. *Brit. J. Radiol.*, 1960, *33* (387), 138-158.

Jurkovic (V.), Vokrouhlicky (L.), Belobradek (Z.). — Aconit-induced ventricular tachycardia during radiations sickness. *Actualités Cardiol. Angeiol. Intern.*, 1962, *11*, 291-296.

Jurkovic (V.), Vokrouhlicky (L.). — Cardiac changes in the course of radiation sickness. *Acta secundi Conventus Medicinae Internae Hungarici*, Budapest, 1963, 219-227.

Jurkovic (V.), Vokrouhlicky (L.). — A contribution to the study of vagosympathetic excitability during radiation sickness (en russe). *Med. Radiol.*, 1964 a, *9*, 53-57.

Jurkovic (V.), Vokrouhlicky (L.). — De l'excitabilité cardiaque en relation avec l'activité vago-sympathique au cours de la maladie des radiations. *J. Physiol.*, Paris, 1964 b, *58*, 580-581.

Jurkovic (V.), Vokrouhlicky (L.). — Sur quelques mécanismes nerveux dans la genèse des arythmies. *Un. Méd. Canada*, 1968, *97* (8), 1091-1096.

Kano (T.). — The heterogenus structure of the specialized tissue in the heart as a factor in atrioventricular conduction delay. *Jap. J. Physiol.*, 1970, *20* (4), 417-434.

Lepeschkin (E.). — Modern electrocardiography. Volume I, Baltimore, 1951, Williams and Wilkins, Ed.

Levy (M.N.), Martin (P.J.), Iano (T.), Zieske (H.). — Effects of single vagal stimuli on heart rate and atrioventricular conduction. *Am. J. Physiol.*, 1970, *218* (5), 1256-1262.

Martinkova (J.). — Influence of procaïne on blood pressure of irradiated rats (en russe). *Czesk. Fysiol.*, 1967, *16*, 146-147.

Martinkova (J.), Grossmann (V.), Goutier (R.). — Effet de la procaïne sur le cœur après irradiation (en russe). *Czesk. Fysiol.*, 1970, *19*, 117-118.

Max (J.). — Les principales méthodes de traitement du signal (corrélation, analyse spectrale) et leurs applications aux mesures physiques. C.E.N. de Grenoble, Rapport C.E.A. R 4018, 1970, 159-166.

Moss (A.J.), Smith (D.W.), Michaelson (S.), Schreiner (B.F.), Murphy (G.W.). — Radiation induced acute myocardial infarction in the dog. University of Rochester. Atomic energy project UR-625. Rochester, N.Y., 1963, 23 pp.

Movsesyan (M.A.), Sarukhanov (A.G.). — Change of sodium, potassium and calcium content in the heart muscle (en russe). *Zh. Eksp. Klin. Med.*, 1968, *8* (4), 7-14.

Nelson (C.V.), Wagonner (W.C.), Gastonguay (P.R.). — Hight fidelity EKG of normal rabbits. *Am. J. Physiol.*, 1964, *207* (5), 1107-1111.

Paes de Carvalho (A.), De Almeida (D.). — Spread of activity through the atrioventricular node. *Circulation Res.*, 1960, *8*, 801.

Paes de Carvalho (A.), Demello (W.C.), Hoffman (B.F.). — Electrophysiological evidence for specialized fibers type in rabbit atrium. *Am. J. Physiol.*, 1959, *196* (3), 483-488.

Paes de Carvalho (A.), Langan (W.B.). — Influence of extra cellular potassium levels on atrioventricular transmission. *Am. J. Physiol.*, 1963, *205*, 365.

Patten (B.M.). — The development of the sinoventricular conduction system. *Univ. Mich. Med. Bull.*, 1956, *22*, 1.

Phillips (S.J.), Reid (J.A.), Rugh (R.). — Electrocardiographic and pathologic changes after cardiac X irradiation. *Am. Heart J.*, 1964, *68*, 524-533.

Polkovnikova (V.P.). — Electrocardiographic changes in rabbits in acute radiation sickness caused by irradiation with a 25 Mev Betatron (en russe). *Med. Radiol.*, 1961, *6*, 26-30.

Ponce Zumino (A.), Parisii (I.M.), Deceretti (E.P.). — Effect of ischemia and low sodium medium on atrioventricular conduction. *Am. J. Physiol.*, 1970, *218* (5), 1489-1494.

Pruitt (R.D.), Essex (H.E.). — Potential changes attending the excitation process in the atrioventricular conduction system of bovine and canine hearts. *Circulation Res.*, 1960, *8*, 149.

Puech (P.). — L'activité électrique auriculaire normale et pathologique. 1956, Paris, Masson, Ed.

Randal (W.C.), Priola (B.V.), Pace (J.B.). — Response of individual cardiac chambers to stimulation of the cervical vagosympathetic trunk in atropinized dogs. *Circulation Res.*, 1967, *20*, 534-544.

Rhyne (V.T.). — A comparaison of coherant averaging techniques for repetitive biological signals. *Med. Res. Engineering*, 1969, *8* (4), 22-26.

Rothberger (D.J.), Winterberg (H.). — Veber die Beziehung der Herznerven zur Automatischen Reizerzeugung und zum Plotzlechen Herztode. *Arch. Ges. Physiol.*, 1911, *141*, 343.

Ruckebusch (Y.), Bellangeon (M.). — Bradycardie réflexe conditionnelle chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1963, *157* (4), 838-840.

Saitanov (A.O.). — Functional state of the heart in cronic effects of ionizing radiations (en russe). *Klin. Med.*, 1969, *47* (6), 22-28.

Sano (T.), Tasaki (M.), Ono (M.), Tsuchihashi (H.), Takayama (N.), Shimamoto (T.). — Resting and action potentials in the region of the atrioventricular node. *Proc. Japan Acad. Sci.*, 1958, *34*, 558.

Sano (T.), Yamagashi (S.). — Spread of excitation from the sinus node. *Circulation Res.*, 1965, *16*, 416.

Scher (A.M.), Rodriguez (M.I.), Liikane (J.), Young (A.C.). — The mechanism of atrioventricular conduction. *Circulation Res.*, 1959, *7*, 54-61.

Scherf (D.), Cohen (J.). — The atrioventricular node and selected cardiac arythmias. New York, 1964, Grune and Strattow, Ed.

Shannon (C.E.). — Communication in the presence of noise. *Proc. I.R.E.*, 1949, *37*, 10-21.

Smirnova (N.P.). — The condition of the central automatic regulation of cardiac activity in irradiated animals (en russe). *Patol. Fiziol. I Eksptl. Terap.*, 1962, *6* (2), 18-22.

Stewart (J.R.), Fajardo (L.F.), Cohn (K.E.), Page (V.). — Experimental radiation - induced disease in rabbits. *Radiology*, 1968, *91*, 814-817.

Szabuniewicz (M.), Hightower (D.), Kysar (J.R.). — The electrocardiogram, vectocardiogram and spatiocardiogram in the rabbit. *Can. J. Comp. Med.*, 1971, *35* (2), 107-114.

Takaoka (A.). — Electrocardiographic study of cardiac damage following irradiation of canine hearts. *Radiol. Clin. Biol.*, 1969, *38* (3), 182-196.

Vaelth (J.M.), Feigenbaum (L.A.), Merril (M.D.). — Effects of intensive radiation on the human heart. *Radiology*, 1961, *76*, 755-762.

Varagic (V.), Stepanovic (S.), Svecenski (N.), Hajdukovic (S.). — The amount of catecholamine in the auricles of irradiated rabbits and their response to quinidine (en russe). *Bull. Boris Kridrick Inst. Nucl. Sc.*, 1965, *16*, 175-183.

Varagic (V.), Stepanovic (S.), Svecenski (N.), Hajdukovic (S.). — The effect of X irradiation on the amount of catecholamines in heart atria and hypothalamus of the rabbit and in brain and heart of the rat. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1967, *12* (2), 113-119.

Vokrouhlicky (L.), Jurkovic (V.). — On ECG changes after whole body irradiation and local irradiation of the heart or of the head. *Sb. Ved. Praci. Lekar Fak. Karlovy Univ. Hradci Kralove*, 1966, *9*, 737-742.

Vokrouhlicky (L.), Jurkovic (V.), Fiala (J.), Sanda (Z.). — Changes in the effect of digitals agter irradiation. *Czesk. Fysiol.*, 1966, *15*, 421.

Waller (A.D.). — On the electromotive changes connected with the beat of the mammalian heart and of the human heart in particular. *Phil. Trans. R. Soc.*, 1889, *180*, 169.

Warren (S.). — Effects of radiations on normal tissues. VI. Effects of radiation on the cardiovascular system. *Arch. Path.*, 1942, *34*, 1070.

Watanabe (Y.), Dreifus (L.S.). — Interaction of quinidine and potassium on atrioventricular transmission. *Circulation Res.*, 1967, *20*, 434-442.

Wende (W.), Braun (H.), Klutsch (K.), Bohndorf (W.). — EKG Veranderungen nach Hochdoserter Bestrahlung der Herzgegendim Tierexperiment. *Strahlentherapie*, 1969, *138* (1), 101-104.